

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-012540

(43)Date of publication of application : 15.01.2002

(51)Int.Cl.

A61K 9/20

A61K 47/02

A61K 47/38

(21)Application number : 2000-193393

(71)Applicant : ASAHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 27.06.2000

(72)Inventor : KAMATA ETSUO

(54) READILY WATER-SOLUBLE MEDICAMENT-CONTAINING TABLET**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain tablets with favorable disintegrability through ameliorating disintegrability deterioration which may occur in tablets containing relatively large amounts of a readily water-soluble medicament.

SOLUTION: The tablets with favorable disintegrability are obtained by incorporating granules containing a readily water-soluble medicament with 0.5-40 wt.%, based on the final tablets, of a disintegrant and 2-60 wt.%, based on the final tablets, of cellulose powder and/or an inorganic additive followed by making a compression. The other objective method for producing the tablets is provided as described above.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-12540

(P2002-12540A)

(43) 公開日 平成14年1月15日 (2002.1.15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 9/20		A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
47/02		47/02	
47/38		47/38	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-193393 (P2000-193393)

(22) 出願日 平成12年6月27日 (2000.6.27)

(71) 出願人 000000033

旭化成株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 鎌田 悦雄

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成
工業株式会社内

Fターム (参考) 4C076 AA37 BB02 CC05 DD21A

DD27A DD41C EE31B EE32B

EE38A FF06 GG14

(54) 【発明の名称】 水易溶性薬物含有錠剤

(57) 【要約】

【課題】 水易溶性薬物を比較的大量に含有する錠剤において起こる崩壊性の悪化を改善し、崩壊性の良好な錠剤を提供する。

【解決手段】 水易溶性薬物を含有する顆粒に、崩壊剤を錠剤重量に対して0.5～40重量%と、セルロース粉末および/または無機系添加物を錠剤重量に対して2～60重量%添加後、打錠して得る崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤及びその製法。

(2)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水100mlに対する溶解度が10g以上である水易溶性薬物を錠剤重量に対して10～80重量%、崩壊剤を錠剤重量に対して0.5～40重量%、セルロース粉末および／または無機系添加物を錠剤重量に対して2～60重量%含有することを特徴とする崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤。

【請求項2】 水100mlに対する溶解度が10g以上である水易溶性薬物を錠剤重量に対して10～80重量%含有する顆粒に、崩壊剤を錠剤重量に対して0.5～40重量%と、セルロース粉末および／または無機系添加物を錠剤重量に対して2～60重量%添加後、打錠して得られたことを特徴とする崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤。

【請求項3】 水100mlに対する溶解度が10g以上である水易溶性薬物を錠剤重量に対して10～80重量%含有する顆粒に、崩壊剤を錠剤重量に対して0.5～40重量%と、セルロース粉末および／または無機系添加物を錠剤重量に対して2～60重量%添加後、打錠することを特徴とする崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、水に易溶性薬物を含有していながら、崩壊性が良好な錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 水に易溶性の薬物を含有する錠剤は、薬物の溶解が速いため、錠剤の表面側でゲル層を形成し

(いわゆる「ママコ」現象)、錠剤内部への水の浸透が遮られ、崩壊が遅延する。しかし、水易溶性薬物含有錠剤の崩壊を改善することを目的とした検討はほとんどなかった。一般に崩壊を改善するためには、崩壊剤を適宜組み合わせることが検討されてきた。例えば、特開平10-298062号公報は、薬物、結晶セルロース、崩壊剤を造粒後、さらに崩壊剤を添加した後、打錠して得る口腔内速溶型錠剤に関するが、水易溶性薬物の崩壊性を改善する意図はなく、また、顆粒に対して添加されるのは崩壊剤のみで、結晶セルロースは顆粒内に添加されている。

【0003】 特開2000-16930号公報では、顆粒に対して、結晶セルロースを添加後、打錠して、口腔内速溶錠を得ているが、水易溶性薬物の崩壊性を改善する意図はなく(薬物は配合されていない)、また、顆粒に対して添加されるのは結晶セルロースのみで、崩壊剤は顆粒内に添加されている。特開平11-302200号公報は、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(制酸剤として配合されている)、クロスカルメロースナトリウムが配合された崩壊性の改善された製剤に関するが、実施例に示される製剤は顆粒剤であり、錠剤ではない。水易溶性薬物を含有する顆粒剤は錠剤と比べて、有効表面

2

積が大であり、崩壊の問題は小さいため、結晶セルロースの添加は必須とされていない。また、特開平9-143056号公報では、イブプロフェン、結晶セルロース、崩壊剤、軽質無水ケイ酸を造粒後、打錠する方法が採られているが、薬物の溶解度は低く、崩壊を改善する目的もない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、水易溶性薬物を比較的大量に含有する錠剤において起こる崩壊性の悪化に対して、崩壊剤、および賦形剤を、薬物含有顆粒に対して添加し、打錠することによって、崩壊性の良好な錠剤を提供するものである。また、その製法を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は鋭意検討の結果、水易溶性薬物を含有する顆粒に、崩壊剤と、セルロース粉末および／または無機系添加物を添加後、打錠することによって、崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤を製造できることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記の通りである。

①水100mlに対する溶解度が10g以上である水易溶性薬物を錠剤重量に対して10～80重量%、崩壊剤を錠剤重量に対して0.5～40重量%、セルロース粉末および／または無機系添加物を錠剤重量に対して2～60重量%含有することを特徴とする崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤。

【0006】 ②水100mlに対する溶解度が10g以上である水易溶性薬物を錠剤重量に対して10～80重量%含有する顆粒に、崩壊剤を錠剤重量に対して0.5～40重量%と、セルロース粉末および／または無機系添加物を錠剤重量に対して2～60重量%添加後、打錠して得られたことを特徴とする崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤。

③水100mlに対する溶解度が10g以上である水易溶性薬物を錠剤重量に対して10～80重量%含有する顆粒に、崩壊剤を錠剤重量に対して0.5～40重量%と、セルロース粉末および／または無機系添加物を錠剤重量に対して2～60重量%添加後、打錠することを特徴とする崩壊性の良好な水易溶性薬物含有錠剤の製法。

【0007】 以下、本発明について詳細に説明する。本発明で言う水易溶性薬物は、水100mlに対する溶解度が10g以上のものである。水易溶性薬物は薬物の溶解が速いため、錠剤の表面側でゲル層を形成し、錠剤内部への水の浸透が遮られ、崩壊が遅延する。溶解度が高い薬物ほど本発明の効果は大きく、好ましくは溶解度が50g以上、特に好ましくは100g以上である。例えば、アスコルビン酸、サリチル酸ナトリウム、ミグレンなどの合成薬物の他、漢方エキス粉末など水との接触で粘着性を帯びる薬物もあげられる。複数の水易溶性薬物を用いても良いし、水易溶性薬物とそれ以下の溶解度

(3)

3

の薬物を組み合わせても良い。

【0008】水易溶性薬物の配合量は、最終の錠剤重量に対して、10～80重量%である。10重量%未満では、水易溶性薬物の性質がでにくいため、特に本発明の方法を用いる必要はない。80重量%を超えると、本発明の方法を用いても、薬物量が多いため、崩壊試験において水に浸したとき、ゲル層を錠剤表面に形成し、崩壊が遅い。好ましくは25～80重量%、特に好ましくは40～70重量%である。

【0009】水易溶性薬物を含有する顆粒は、通常の造粒法により行う。すなわち、流動層造粒法、転動型流動層造粒法、攪拌造粒法、高速攪拌造粒法、押し出し造粒法、破碎造粒法、乾式造粒法、などを用いる。顆粒の平均粒径は80～710 μ m程度が好ましい。80 μ m未満では、流動性が悪くなりやすく、錠剤重量ばらつきが大きくなりやすい。710 μ mを超えても、顆粒一個の重量が重くなりやすく、重量ばらつきが大となりやすい。また、結合液の増加に伴い顆粒が重質化するので、崩壊が悪くなりやすい。特に好ましくは150～500 μ mである。また、造粒後、乾燥した後、顆粒の乾燥減量は0.5～6重量%程度が好ましい。0.5重量%未満では成形しにくい。また、6重量%を超えると、付着が起きやすく、崩壊も悪い傾向になる。好ましくは1～4重量%程度である。

【0010】水易溶性薬物以外に、造粒時に配合できる添加物としては以下のものがあげられる。賦形剤としては、結晶セルロース、粉末セルロースなどのセルロース類、乳糖、D-マンニトール、白糖、エリスリトール、トレハロースなどの糖類及び糖アルコール類、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファ化デンプン等のデンプン類、リン酸水素カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの無機物質類、などがある。

【0011】また、崩壊剤としては、カルメロースCa、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースNaなどのセルロース誘導体類、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチNa、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファ化デンプンなどのデンプン及びデンプン誘導体類、クロスボビドンなどの合成高分子類、などがある。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルメロースNa、メチルセルロース等のセルロース誘導体類、デンプン糊などのデンプン類、ボビドンなどの合成高分子類などがある。結合剤は溶媒に溶解して使用しても良いし、結合剤を粉末の形態で添加し、溶媒のみを別途、結合液として添加しても良い。

【0012】また、溶媒は、水でも構わないが、エタノール、アセトンなどの有機溶媒、あるいは水/有機溶媒混液にするほうが好ましい。水の場合、水易溶性薬物の溶解に伴って、顆粒内の空隙が減少し、錠剤への崩壊液

4

の浸透を妨げるためと考えられる。ただし、流動層造粒法、及び転動流動層造粒法においては、水を使用しても比較的良好な結果を得ることができる。その他、着色料、着色料など医薬品等の添加物として通常配合される成分を添加できる。

【0013】水易溶性薬物を含有する顆粒に、崩壊剤と、セルロース粉末および/または無機系添加物を添加し、混合後、必要によりステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸などの滑沢剤を添加し、混合後、ロータリー打錠機などにより打錠して、水易溶性薬物含有錠剤を製造する。錠剤硬度は8mm径で200mg錠を製造する場合は、好ましくは30N以上である。特に好ましくは50Nである。また、錠剤崩壊時間は日本薬局方に従ってディスク無しで測定するとき、20分以内であることが好ましい。特に好ましくは10分以内である。

【0014】崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、部分アルファ化デンプンなどがある。崩壊力に優れるクロスカルメロースナトリウム、クロスボビドンが好ましい。なかでもクロスカルメロースナトリウムが好ましい。崩壊剤の配合量は、最終の錠剤重量に対して、0.5～40重量%である。0.5重量%未満では、錠剤の崩壊性は改善しない。40重量%を超えると、水易溶性薬物の配合量が制限されるとともに、多量に配合しても崩壊性がさらに改善されることはない。好ましくは1～20重量%である。特に好ましくは2～15重量%である。さらに好ましくは3～12重量%である。

【0015】セルロース粉末には、粉末セルロース、結晶セルロースが含まれるが、結晶セルロースのほうが錠剤硬度が高い上に、崩壊性が良好となり、好ましい。無機系添加物にはメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、水酸化アルミニウムゲル、リン酸水素カルシウム、水酸化マグネシウムゲル、タルクなどが含まれる。なかでも、多孔性であるメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムが崩壊性を維持しながら、錠剤硬度を高くできる点で好ましい。

【0016】セルロース粉末および/または無機系添加物だけで、崩壊剤がないと、錠剤硬度は出るものの崩壊性は改善されない。また、崩壊剤だけで、セルロース粉末および/または無機系添加物がないと、崩壊は比較的速度いものの錠剤硬度が充分ではない。セルロース粉末および/または無機系添加物を合計した配合量は、最終の錠剤重量に対して、2～60重量%である。2重量%未満では、錠剤硬度が高くできない。あるいは、錠剤硬度を高くしようとすると、成形圧が高くなり、錠剤内の空隙が減少し、崩壊が改善されない。好ましくは5～40

(4)

5

重量%である。特に好ましくは、10～30重量%である。

【0017】セルロース粉末と無機系添加物の比率は1/9～10/0が好ましい。特に好ましくは、1/9～9/1である。さらに好ましくは3/7～7/3である。2者の配合比率により、錠剤硬度と錠剤内空隙（ひいては崩壊性）のバランスをとることができる。打錠前に、顆粒、崩壊剤、セルロース粉末、無機系添加物以外に、顆粒造粒時に添加したような賦形剤、色素、香料などを必要に応じて添加するのは構わない。

【0018】この方法は、顆粒として、苦味マスキングを施したり、徐放性コーティングあるいは腸溶性コーティングを施したりしたものを用いることもできる。また、口腔崩壊錠のような口腔内で速やかに崩壊することが要求される製剤にも応用することができる。

【0019】

【発明の実施の形態】以下に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、錠剤の物性評価方法は下記の通りである。

セルロース粉末の物性評価方法

・顆粒平均粒径（ μm ）

顆粒30gをJIS篩を用いて、ロータップ篩分機で15分間篩分し、おのおの篩の篩上重量百分率（%）を求め、累積重量百分率が50%の時の粒径（ d_{50} ）で表す。

【0020】・顆粒乾燥減量（%）

顆粒5gを80℃のオープンに3時間入れ、乾燥減量を測定した。

・錠剤硬度（N）

シュロインゲル硬度計（フロイント産業（株）製、6D型）を用いて、錠剤の直径方向を圧縮して測定する。錠剤5個の平均で表す。

・崩壊時間（分）

第13改正日本薬局方の崩壊試験法に準じて行う。崩壊試験機（富山産業（株）製、NT-2HS型、ディスク無し）で、37℃純水を用いて測定した。錠剤6個の平均で表す。

【0021】・錠剤重量バラツキ（CV値）

錠剤10個の重量をそれぞれ秤り、以下の式により求める。

$$\text{CV値（\%）} = 100 \times \text{標準偏差（mg）} / \text{平均重量（mg）}$$

【0022】

【実施例1】サリチル酸ナトリウム（水100mlに対する溶解度が110g）を900部、乳糖を160部、コーンスターチを60部、結晶セルロース「アビセル」PH-101（旭化成工業株式会社商品名）を100部をポリ袋中で混合する。混合粉体をプラネタリーミキサーに入れ、低速で撹拌しながら、6%ヒドロキシプロピルセルロース/エタノール溶液300部を添加し、さら

6

にエタノール40部を加えて、10分間造粒した。造粒物をフラッシュミルで破碎後、40℃で10時間乾燥して顆粒Aを得た。顆粒Aの平均粒径は260 μm であった。乾燥減量は1%であった。

【0023】顆粒Aを695部（サリチル酸ナトリウムの配合量は最終錠剤重量に対して52重量%）、結晶セルロース「アビセル」PH-301（旭化成工業株式会社商品名）を200部、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」（旭化成工業株式会社商品名）を100部をポリ袋中で3分間混合した後、ステアリン酸マグネシウム5部を添加し、さらに30秒間混合した。混合粉体をロータリー打錠機クリンプレス（菊水製作所（株）製、12HUK型）に仕込み、8mm径、12Rの200mg錠に成形した。打錠圧は錠剤硬度が20N以上、好ましくは40N以上になるように成形し錠剤A1を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0024】

【実施例2】顆粒Aに対する添加成分を、結晶セルロース「アビセル」PH-301を100部、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」を100部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム「ノイシリン」（富士化学工業株式会社商品名）を100部とする以外は、実施例1と同様に操作し、錠剤A2を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0025】

【実施例3】顆粒Aに対する添加成分を、結晶セルロース「アビセル」PH-301を200部、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」を50部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム「ノイシリン」を50部とする以外は、実施例1と同様に操作し、錠剤A3を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0026】

【実施例4】顆粒Aの重量部を845部（サリチル酸ナトリウム配合量は錠剤最終重量に対して58重量%）とし、顆粒Aに対する添加成分を、結晶セルロース「アビセル」PH-301を50部、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」を50部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム「ノイシリン」を50部とする以外は、実施例1と同様に操作し、錠剤A4を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0027】

【実施例5】顆粒Aに対する添加成分を、結晶セルロース「セオラス」KG-801（旭化成工業株式会社商品名）を100部、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」を100部、合成ケイ酸アルミニウムを100部とする以外は、実施例1と同様に操作し、錠剤A5を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0028】

【実施例6】クロスカルメロースナトリウムの代わりに、クロスボドン「コリドンCL」（BASF社商品

(5)

名)を用いる以外は、実施例2と同様に操作し、錠剤A6を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0029】

【実施例7】スルピリン(水100mlに対する溶解度が180g)を500部、乳糖を100部、コーンスターチを200部、結晶セルロース「アビセル」PH-101を100部をポリ袋中で混合する。混合粉体をプラネタリーミキサーに入れ、低速で撹拌しながら、6%ヒドロキシプロピルセルロース/エタノール溶液300部を添加し、10分間造粒した。造粒物をフラッシュミルで破碎後、40℃で10時間乾燥して顆粒Bを得た。顆粒Bの平均粒径は350 μ mであった。乾燥減量は2%であった。

【0030】顆粒Bを745部(スルピリンの配合量は最終錠剤重量に対して42重量%)、結晶セルロース「アビセル」PH-301を100部、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」を100部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム「ノイシリン」を50部をポリ袋中で3分間混合した後、ステアリン酸マグネシウム5部を添加し、さらに30秒間混合した。打錠は実施例1と同様に行い、錠剤B1を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表2に示す。

【0031】

【実施例8】クロスカルメロースナトリウムの代わりに、クロスビドンを用いる以外は、実施例7と同様に操作し、錠剤B2を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表2に示す。

【0032】

【実施例9】スルピリンを500部(スルピリンの配合量は最終錠剤重量に対して51重量%)、コーンスター*30

*チを200部を流動層造粒機(Glatt社製)に仕込み、純水300部を噴霧して、造粒し、顆粒Cを得た。平均粒径は220 μ m、乾燥減量は3%であった。顆粒Aを顆粒Cに代えた以外は、実施例2と同様に操作して、錠剤C1を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表2に示す。

【0033】

【比較例1】顆粒Aに対する添加成分を、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」を100部、乳糖を200部とする以外は実施例1と同様に操作し、錠剤A7を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0034】

【比較例2】顆粒Aに対する添加成分を、結晶セルロース「アビセル」PH-301を150部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム「ノイシリン」を150部とする以外は実施例1と同様に操作し、錠剤A8を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0035】

【比較例3】顆粒Bに対する添加成分を、クロスカルメロースナトリウム「アクジゾル」を100部、乳糖を150部とする以外は実施例7と同様に操作し、錠剤B3を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表2に示す。

【0036】

【比較例4】顆粒Bに対する添加成分を、結晶セルロース「アビセル」PH-301を150部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム「ノイシリン」を100部とした以外は実施例7と同様に操作し、錠剤B4を得た。錠剤硬度、崩壊時間を表2に示す。

【0037】

【表1】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1	比較例2
錠剤	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
錠剤硬度(N)	62	78	90	58	70	72	24	94
崩壊時間(分)	7.5	5.2	7.0	8.2	3.8	7.2	12	38

【0038】

※ ※【表2】

	実施例7	実施例8	実施例9	比較例3	比較例4
錠剤	B1	B2	C1	B3	B4
錠剤硬度(N)	60	55	68	27	78
崩壊時間(分)	8.2	8.8	7.4	16	35

【0039】

【発明の効果】 水易溶性薬物を含有する顆粒に、崩壊剤と、セルロース粉末および/または無機系添加物を添

加後、打錠することによって、錠剤硬度と崩壊性がともに良好な水易溶性薬物含有錠剤を得ることができる。